

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
27 septembre 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/70721 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 319/12

(74) Mandataires : VANDEBERG, Marie-Paule etc.; Office
Kirkpatrick, Avenue Wolfers 32, B-1310 La Hulpe (BE).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/BE01/00047

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international : 22 mars 2001 (22.03.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

00870052.8 23 mars 2000 (23.03.2000) EP

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) : BRUSSELS BIOTECH [BE/BE]; Chaussée de Saint Job 10, B-1180 Bruxelles (BE). COSZACH [BE/BE]; Chaussée de Saint Job 10, B-1180 Bruxelles (BE).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : VAN GANSBERGHE, Frédéric [BE/BE]; Chaussée de Saint Job, 10, B-1180 Bruxelles (BE). DI SALVATORE, Patricia [BE/BE]; Chaussée de Saint Job, 10, B-1180 Bruxelles (BE). BOGAERT, Jean-Christophe [BE/BE]; Chaussée de Saint Job, 10, B-1180 Bruxelles (BE).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR PURIFYING CYCLIC ESTERS

(54) Titre : PROCEDE DE PURIFICATION D'ESTERS CYCLIQUES

(57) Abstract: The invention concerns a method for purifying the dimeric cyclic ester of lactic (or glycolic) acid starting from a raw lactide (or glycolide) comprising impurities, the method consisting in: extractive and controlled crystallization of the raw lactide, in aqueous medium, controlling the geometry of the formed crystals and carrying out a separation of phases into lactide and impurities; separation of the resulting suspension of crystals, into a phase poor in lactide and loaded with impurities, and a wet cake rich in lactide crystals; drying the resulting wet cake; and recrystallization in melted medium of the resulting dried impure lactide and recuperating the purified lactide.

(57) Abrégé : Procédé de purification de l'ester cyclique dimérique d'acide lactique (ou glycolique) au départ d'un brut de lactide (ou de glycolide) comportant des impuretés, le procédé comprenant: une cristallisation extractive et contrôlée du brut de lactide, en milieu aqueux, en contrôlant la géométrie des cristaux formés et en provoquant une ségrégation de phases entre le lactide et les impuretés; une séparation de la suspension de cristaux ainsi obtenue, en une phase liquide pauvre en lactide et chargée des impuretés, et en un gâteau humide riche en cristaux de lactide; un séchage du gâteau humide ainsi obtenu; et une recrystallisation en milieu fondu du lactide impur séché ainsi obtenu et une récupération du lactide purifié.

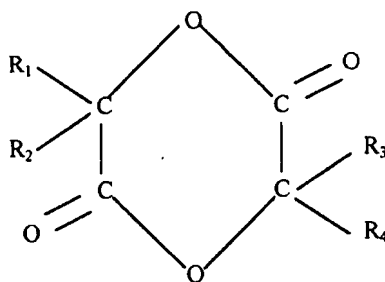
WO 01/70721 A1

Procédé de purification d'esters cycliques

5 Domaine de l'invention

La présente invention concerne un procédé de purification d'esters cycliques dimériques (en particulier lactides ou glycolides) de formule générale :

10



15

20 où R₁, R₂, R₃ et R₄ peuvent être soit un hydrogène, soit un groupement aromatique, soit un groupement aliphatique substitué ou non, ayant de 1 à 10 atomes de carbone. Ces esters sont transformables en polymères particulièrement utiles pour la préparation de plastiques biodégradables et

25 résorbables en médecine. Les polymères de lactide (ou R₁ = R₃ = H et R₂ = R₄ = CH₃) sont dégradables par hydrolyse aqueuse dans la plupart des conditions environnementales, en acide lactique ou en oligomères.

Les deux formes optiquement actives d'acide lactique

30 (L-LA) et (D-LA) peuvent donner un lactide (LD ou dimère cyclique) sous 3 formes diastéréoisomériques : avec 2 molécules d'acide D-lactique (D,D-lactide ou D-LD), avec 2 molécules d'acide L-lactique (L,L-lactide ou L-LD), ou avec une molécule de chaque (méso-lactide ou méso-LD). On

rencontre aussi le mélange racémique ((D,L)-lactide) caractérisé par une température de fusion ($T_f = 126^\circ\text{C}$) supérieure à celle du L-LD ou D-LD ($T_f = 97^\circ\text{C}$).

Actuellement, les 2 grandes méthodes de production de
5 lactide se distinguent essentiellement par le degré de polymérisation moyen (DP) des oligomères de l'étape de condensation.

La première consiste à extraire l'eau d'une solution d'acide lactique jusqu'à obtenir des oligomères avec $8 \leq \text{DP}$
10 ≤ 25 . Ensuite, on dépolymérise ces oligomères (réaction de back-biting) avec un catalyseur acide de Lewis, soit sous pression réduite à température plus ou moins élevée, soit sous flux d'azote. Ce procédé se réalise dans des conditions drastiques qui s'avèrent coûteuses et influent
15 sur la pureté optique du lactide (pourcentage élevé de racémisation).

La seconde méthode utilise un oligomère avec $1,5 \leq \text{DP}$
 $\leq 2,5$ produit en phase vapeur à température élevée ou en phase liquide en présence d'un co-solvant formant un
20 azéotrope avec l'eau. Les principaux inconvénients sont la présence d'un solvant souvent aromatique et de haut point d'ébullition, une température de réaction $> 180^\circ\text{C}$, un manque de sélectivité et une quantité non négligeable d'impuretés protiques.

25 De manière générale, le brut de lactide obtenu par diverses voies de synthèse contient une série d'impuretés protiques (acides carboxyliques, composés hydroxylés, eau, etc.) qu'il faudra extraire afin d'obtenir une pureté suffisante pour intégrer le brut au procédé de
30 polymérisation par ouverture de cycle.

Etat de la technique

Les pourcentages seront toujours exprimés en poids dans la suite de ce texte.

5

L'homme de l'art connaît CA 2 115 472 qui propose un procédé de purification par cristallisation dynamique à l'état fondu, avec récupération du méso-LD sous une forme enrichie. Mais le procédé n'est applicable qu'à des bruts
10 de lactide présentant des rapports L-LD/D-LD d'au moins 80/20 ou d'au moins 20/80. Si la composition du brut se trouve correspondre à une composition au-delà de l'eutectique, on assiste alors à un enrichissement en mélange racémique L-LD + D-LD, avec rejet du L-LD avec les
15 impuretés comme l'eau, l'acide lactique et les oligomères. D'autre part, il est nécessaire de partir d'un brut de lactide déjà riche en lactides (>90% L-LD + méso-LD).

US 5,502,215 concerne un procédé de purification de brut de lactide, comprenant une cristallisation en milieu
20 aqueux de L-LD et/ou D-LD, puis une séparation centrifuge, un séchage en phase gazeuse et une recristallisation en solvant organique avec séparation centrifuge et séchage en phase gazeuse et éventuellement un rinçage avec ce solvant organique. L'accent est mis sur l'élimination par hydrolyse
25 du méso-LD et non sur une extraction des impuretés protéiques par l'eau. D'autre part, on ne cherche pas à produire de cristaux de lactide d'un type particulier.

Les deux méthodes de purifications décrites ci-dessus, permettent de traiter divers bruts de lactide et d'obtenir
30 des puretés de l'ordre de 99 %, autorisant une polymérisation en polylactide (PLA) dans des conditions raisonnables. Mais, ces méthodes entraînent soit des pertes

de rendement importantes dues à l'ouverture, la racémisation chimique et/ou thermique du cycle lactide, soit des investissements et des coûts d'exploitation importants suite aux nécessités de stockage et de traitement liées à une purification avec solvant.

La présente invention pallie ces inconvénients, tout en permettant de produire un lactide suffisamment pur en vue de la polymérisation dans de bonnes conditions économiques.

10

Brève description de l'invention

La présente invention consiste en un procédé de purification d'esters cycliques, en particulier du dimère cyclique de l'acide lactique (le lactide) au départ d'un "brut de lactide" à savoir un mélange d'acide lactique et/ou d'ester d'acide lactique et de leurs oligomères respectifs (L_nA avec $n < 5$), d'eau et/ou d'alcool ainsi que des différentes formes diastéréoisomériques du lactide.

Ce brut peut être obtenu soit au départ d'acide lactique, et/ou de ses sels et/ou de ses esters provenant de toute synthèse connue de l'homme de l'art et dont une description non exhaustive a été développée ci-avant, soit au départ de résidus de procédés de purification comme la distillation ou la cristallisation en milieu fondu.

Dans la suite nous ferons toujours référence à la synthèse de lactide au départ d'acide lactique, mais elle pourra également s'appliquer aux esters d'acide lactique. Par lactide on entend l'une des deux formes diastéréoisomériques (le L-LD ou le D-LD) et non le méso-LD.

Le procédé de purification décrit dans cette invention est original car il donne, au départ d'un brut de lactide (même peu riche en lactide), une très haute qualité de lactide avec un rendement massique élevé et une
5 consommation énergétique minimale. Un lactide de très haute qualité (chimique ou optique) peut servir comme monomère pour la synthèse du PLA par ouverture de cycle.

Le procédé quantitatif et sélectif est assuré par la mise en œuvre conjointe : (a) d'une cristallisation
10 extractive et contrôlée du lactide en milieu aqueux afin de favoriser la formation de gros cristaux ainsi que le transfert des impuretés protiques en phase liquide, (b) d'une séparation centrifuge ou autre (avec ou sans lavage) du lactide et de la phase aqueuse, (c) d'un séchage en
15 phase solide ou liquide du gâteau humide obtenu et (d) d'une ou plusieurs recristallisations en milieu fondu.

Cette séquence permet un recyclage aisé et quantitatif des impuretés en phase aqueuse au sein de la production d'acide lactique. L'optimisation des conditions de
20 température et de temps de séjour permet, contrairement aux procédés conventionnels, d'éviter les détériorations chimiques et thermiques du lactide durant la purification. Les critères de qualité et de rendement industriels sont atteints beaucoup plus facilement.

25 La dépense d'énergie est minimale grâce à la simplicité des technologies, aux faibles températures de travail et à la judicieuse juxtaposition des étapes. La recristallisation en milieu fondu est connue de l'homme de l'art, car elle permet d'obtenir un lactide d'une qualité
30 irréprochable et une sélectivité requise pour la synthèse du PLA. Cependant, au départ d'un brut de lactide pauvre en lactide, cette technologie ne peut à la fois garantir un

rendement suffisant en lactide et soutenir une comparaison économique vis-à-vis d'autres technologies (distillation, recristallisation en solvant, etc.). Par contre, la succession des étapes (a) à (d) et la méthodologie
5 préconisées par la présente invention compensent le handicap.

Description détaillée de l'invention

10 De manière préférée, le mélange de départ aura une composition en un des lactides comprise entre 30 et 90 % et préféablement entre 40 et 85 %, en eau (lors d'un travail avec un ester, l'eau sera remplacée par un alcool) entre 0 et 2 % et préféablement entre 0 et 1 %, en acide lactique
15 et ses oligomères (L_nA avec $n < 5$) entre 0 et 50 %, le solde (le méso-LD et l'autre diastéréoisomère du lactide) entre 0 et 30 %.

Ce mélange ou brut provient de l'extraction à un moment précis de l'étape de condensation des vapeurs issues
20 de la synthèse du dimère cyclique de l'acide lactique. On peut aussi récupérer les fractions issues de procédés de purification (distillation ou cristallisation en milieu fondu) dont la teneur en lactide est trop faible pour être purifiées mais suffisante pour un recyclage comme lactide
25 et non comme source d'acide lactique (hydrolyse du lactide).

Ce procédé comprend essentiellement les étapes suivantes :

(a) une cristallisation extractive et contrôlée

5

Elle consiste en une cristallisation, quantitative, sélective et contrôlée en milieu aqueux du lactide avec concentration des impuretés protiques en phase liquide, par ajout d'eau.

10 Couplée à celle de la séparation centrifuge (b) et celle de séchage (c), elle constitue une prépurification donnant un mélange de sélectivité (teneur en LD) suffisante pour une purification ultime, efficace et rentable, par la recristallisation en milieu fondu (d). La sélectivité
15 élevée donnera une teneur en LD supérieure à 90 % et préféablement supérieure à 95 %, sans tenir compte de l'eau ajoutée.

Par rapport aux procédés d'extraction à l'eau déjà connus, on n'élimine pas ici la majeure partie du méso-LD
20 par hydrolyse du cycle, mais on contrôle la géométrie des cristaux formés, on provoque une ségrégation de phases entre le lactide (phase solide) et les impuretés (phase liquide) et on favorise l'extraction des impuretés protiques solubles. Une diminution de la teneur en méso-LD
25 ne pourra pas être totalement évitée. L'étape ultime du procédé permettra une séparation effective et stéréospécifique du lactide et du méso-LD; il faut donc éviter d'hydrolyser ce dernier par ouverture de cycle. Pour certaines applications, la récupération du méso-LD et son
30 utilisation en PLA constituent un atout majeur.

Ce procédé permet un recyclage des impuretés vers la production de lactide à partir d'acide lactique, un

contrôle de la géométrie des cristaux, une extraction aqueuse efficace des impuretés protéiques, et des conditions réactionnelles très douces pour éviter les pertes de rendement par ouverture chimique ou thermique du lactide.

5 La présente invention préconise des températures initiales et finales du mélange [brut de lactide + eau servant à l'extraction] n'excédant pas respectivement 100°C et 50°C, préférentiellement inférieures à 90°C et 35°C et plus préférentiellement encore inférieures à 80°C et 25°C, et des
10 temps de séjour compris entre 1 et 90 min, de préférence compris entre 1 et 60 min pour initier et compléter l'extraction, afin de réduire la racémisation ainsi que les dépenses énergétiques et augmenter la productivité du procédé.

15 Mais l'ajout d'une quantité inadaptée d'eau crée des problèmes de transfert, d'efficacité de l'extraction ou de contrôle de la cristallisation. En effet, une quantité trop importante d'eau permet une hydrolyse du méso-LD mais également une hydrolyse du lactide par ouverture de cycle
20 (ce qui influence considérablement le rendement). Dans les procédés d'extraction connus, cette dégradation est freinée par une diminution très rapide de la température du mélange, qui provoque une nucléation très importante au sein du mélange et une prise en masse. Ceci ne gêne pas les
25 procédés d'extraction connus qui visent une hydrolyse sélective du méso-LD présent sous forme cristalline et non une extraction aqueuse des impuretés protéiques (la pureté du produit de départ étant déjà relativement élevée). Par contre, en ce qui concerne l'invention, la nucléation et la
30 croissance des cristaux doivent être contrôlées pour éviter la prise en masse qui réduit l'efficacité de l'extraction : la chute de température provoque une hausse de la viscosité

des impuretés (tels l'acide lactique ou les oligomères d'acide lactique) qui s'éliminent beaucoup plus difficilement de la surface des cristaux et aussi, la formation d'un bloc difficile à solvater par l'eau.

5 De plus, la prise en masse empêche le contrôle de la géométrie des cristaux, qui ne pourront développer une structure lamellaire. Ces cristaux suivant l'invention, sans inclusions ni occlusions, sont plus purs, stables et manipulables.

10 Pour ne pas favoriser une hydrolyse du méso-LD, dans cette invention, la concentration en eau ajoutée au mélange de départ sera moindre, entre 0 et 40 %, préférablement entre 0 et 30 % et plus préférablement entre 0 et 20 %. La dégradation du lactide est alors beaucoup plus lente et
15 permet un meilleur contrôle de la température et de la cristallisation, car à chaque composition en lactide du brut de lactide correspond une température de cristallisation spécifique. Dans une première phase, le mélange sera amené à 10°C, préférablement à 5°C et
20 préférablement encore à 2°C en dessous de cette température et y sera maintenu entre 1 et 45 min, préférablement entre 1 et 30 min, et plus préférablement encore entre 1 et 15 min. Une approche de l'invention consiste à fixer la température de l'eau ajoutée de sorte qu'une fois le
25 mélange effectué, sa température corresponde à la température de maintien souhaitée. Une seconde approche de l'invention consiste à initier la cristallisation des cristaux de lactide pur (germination progressive).

Durant la phase suivante de la première étape, la
30 température du mélange est lentement diminuée pour engendrer la croissance progressive des cristaux et augmenter le rendement. Ce contrôle de la cristallisation

repousse progressivement les impuretés en phase liquide et des cristaux à structure lamellaire sans inclusions sont formés. La géométrie de cristaux obtenus augmente sensiblement l'efficacité des deux étapes de séparation (b) 5 et de séchage (c). D'autre part, avec une teneur en eau voisine de 1 %, la stabilité chimique des cristaux de lactide est accrue vis-à-vis de ceux obtenus par prise en masse du mélange.

Dans la présente invention, le réacteur assurera une 10 bonne agitation pour répartir la chaleur sur l'ensemble du mélange, évitera la prise en masse et permettra l'évacuation facile du mélange hors du réacteur. Sa capacité de thermostatisation importante favorisera une cristallisation progressive (rendement) et contrôlée 15 (croissance des cristaux) du lactide. Tout réacteur par charge ou en continu, conforme à ces exigences convient, comme un réacteur par charge couplé à un échangeur externe de chaleur. De plus, l'homme de l'art peut également envisager la sonocristallisation ou l'ensemencement par 20 cristaux, pour favoriser la cristallisation du lactide.

Contrairement aux procédés d'extraction à l'eau connus, cette nouvelle méthode de travail favorise l'apparition d'une forme particulière de lactide.

L'analyse par GC des produits issus de cette 25 cristallisation extractive et contrôlée, à permis d'observer l'apparition d'un composé supplémentaire et inconnu.

En fonction des températures, de la concentration en eau et du temps de contact, la teneur de ce composé 30 évoluait de façon inverse à celle du lactide.

Des analyses par GC-MS, RMN (^{13}C , ^1H) et IR, ont montré que ce composé était une molécule de lactide « complexée »

par une molécule d'eau. Ce complexe suppose une interaction polaire relativement forte mais pas un lien chimique covalent, car l'analyse des deux molécules (le lactide et le complexe) a fourni deux spectres de masse totalement
5 identiques, sans pic supplémentaire à m/z 162, ce qui tend à prouver l'existence d'un complexe et non d'un lien chimique. Les spectres RMN et IR montrent une modification correspondant bien à la présence d'eau.

Ce complexe n'est pas généré en cas de refroidissement brusque. Or seule la connaissance de l'existence et de la
10 nature de ce complexe permet une gestion correcte et efficace des étapes de séchage et de cristallisation en milieu fondu liées à ce procédé.

15 (b) une séparation centrifuge

Cette étape consiste au départ d'une suspension obtenue en (a) et dont la teneur en eau est comprise entre 1 et 40 % en poids, préférablement entre 1 et 25 % et plus
20 préférablement encore entre 1 et 20 %, la teneur en un lactide (complexe inclus) comprise entre 35 et 90 %, préférablement entre 40 et 90 % et plus préférablement encore entre 45 et 90 %, la teneur en acide lactique et ses oligomères (L_nA avec $n < 5$) comprise entre 0 et 10 % et
25 préférablement entre 0 et 5 %, le solde étant du Mésio-LD et l'autre diastéréoisomère du lactide, en une séparation centrifuge ou autre du lactide, essentiellement présent dans la phase solide (gâteau), et des filtrats aqueux chargés en impuretés protéiques.

30 Les filtrats pourront être facilement recyclés vers la production de lactide à partir d'acide lactique, pour augmenter le rendement global de synthèse du PLA.

Une séparation centrifuge est souhaitable : elle très rapide en raison de la géométrie favorable des cristaux générés dans l'étape (a). De plus, la siccité du gâteau permet une manutention aisée du produit. D'autre part la
5 stabilité chimique des cristaux évite les pertes de rendement par ouverture de cycle.

Une approche privilégiée recommande un temps d'essorage suffisant pour atteindre des teneurs en eau résiduelle libre comprises entre 0 et 3%, préférablement
10 entre 0 et 1% et plus préférablement entre 0 et 0,5%.

Afin de faciliter ou de supprimer l'étape suivante de séchage, on procède au lavage du gâteau d'essorage. Le lavage permet de réduire les temps de contact au minimum et augmente le rendement. Tout procédé conviendra dans le
15 cadre de cette invention.

Le choix du solvant de lavage permet d'éliminer simplement les impuretés déposées sous forme de film à la surface des cristaux, de réduire la teneur en eau résiduelle du gâteau et d'augmenter la stabilité chimique
20 des cristaux. Le solvant devrait être miscible à l'eau (diminution de l'eau résiduelle), former un azéotrope inférieur avec l'eau (distillation plus aisée des traces d'eau), avoir un point d'ébullition relativement bas (économie), être inerte chimiquement vis-à-vis du lactide
25 (éviter l'ouverture du cycle), avoir une solubilité faible vis-à-vis du lactide (éviter les pertes de rendement), avoir une interaction avec l'eau supérieure à celle du lactide (éliminer l'eau liée au lactide). Le difficile choix du solvant résultera donc d'un compromis entre
30 efficacité de l'extraction, rendement et rentabilité du procédé.

Les solvants utilisables sont des cétones, des éthers, des hydrocarbures aromatiques ou aliphatiques, des solvants à base de silicone et des solvants halogénés (acétone, 2-butanone, 2-pentanone, 2-hexanone, 2-heptanone, 2-octanone, 5 anisole, éthyléther, isopropyléther, butyléther, méthylphényléther, méthylisobutylcétone, benzène, cumène, cymène, p-xylène, o-xylène, m-xylène, toluène, cyclohexane, hexane, heptane, octane, nonane, 1-pentène, 4-méthylanisole, 1,2-diméthoxybenzène, 1,3-diméthoxybenzène, 10 1,4-diméthoxybenzène, mésitylène, chlorobenzène, 1,2-dichlorobenzène, 1,3-dichlorobenzène, 1,4-dichlorobenzène, 2-chlorotoluène, 3-chlorotoluène, 4-chlorotoluène, éthanol, isopropanol).

15 (c) le séchage

Cette étape consiste, au départ d'un gâteau humide obtenu en (b) et dont la teneur en eau est comprise entre 0 et 5 %, préférablement entre 0 et 2 % et plus 20 préférablement encore entre 0 et 1 %, la teneur en un lactide (complexe inclus) comprise entre 75 et 98 %, préférablement entre 85 et 98 % et plus préférablement encore entre 90 et 98 %, la teneur en acide lactique et ses oligomères (L_nA avec $n < 5$) comprise entre 0 et 5 %, 25 préférablement entre 0 et 3 % et plus préférablement encore entre 0 et 1 %, le solde étant du méso-LD et l'autre diastéréoisomère du lactide, en une évaporation des teneurs résiduelles d'eau. Cette étape peut également permettre d'extraire totalement ou partiellement le solvant introduit 30 lors du lavage.

De plus, le complexe généré par ce procédé devra être minutieusement géré : sa formation étant réversible, le

complexe pourrait donc relarguer son eau sous certaines conditions.

Le gâteau humide issu de l'étape (b) devra donc être traité en considérant qu'il renferme une eau résiduelle libre, et une eau liée (sous forme de complexe).

La faible teneur en eau (libre +liée) du lactide humide, indispensable pour assurer la stabilité chimique temporaire du lactide, ne permet cependant pas une ultime purification par recristallisation en milieu fondu : cette teneur réduit le rendement par ouverture de cycle lors des refontes. Une approche privilégiée permet d'obtenir une teneur en eau résiduelle libre comprise entre 0 et 800 ppm, préférablement entre 0 et 600 ppm, plus préférablement entre 0 et 400 ppm. De même, la teneur en complexe devra être comprise entre 0 et 3%, préférablement entre 0 et 0,5% et plus préférablement entre 0 et 0,05%.

Dans le présent cadre, deux techniques de séchage pourront être envisagées pour traiter ces teneurs en eaux.

La première consiste à traiter le produit issu de l'étape (b) sous sa forme initiale (solide). Un sécheur offrant une capacité de volatilisation importante afin d'éliminer l'eau ou le solvant résiduel, effectuera le séchage dans des conditions douces et contrôlées pour éviter toute détérioration thermique du produit. L'opération de séchage est plus délicate car le gâteau humide contient, contrairement aux autres procédés d'extraction à l'eau, du méso-LD avec point de fusion entre 45 et 50°C. Il convient d'effectuer le séchage à moins de 50°C, sous vide ou sous flux gazeux. De plus, le complexe susceptible de relarguer de l'eau incite aussi à travailler à faible température afin d'éviter une dégradation du lactide. Tout procédé de séchage et toute technologie

connue de l'homme de l'art, favorisant la vaporisation et l'extraction de l'eau ou d'un solvant d'un solide humide, seront envisagés dans cette invention : les mélangeurs sécheurs sous vide ou sous flux gazeux sec, le principe de
5 zéodratation, les sécheurs à plateaux, etc.

La seconde technique préconise de liquéfier le gâteau humide de l'étape (b) et d'entraîner l'eau (libre + liée) par balayage ou barbotage d'un flux gazeux sec. Comme dans la première technique pour assurer la stabilité chimique du
10 lactide, la température de séchage sera proche du minimum requis pour maintenir liquide le lactide humide. Tout procédé et technologie de séchage connue de l'homme de l'art, favorisant l'extraction de l'eau ou d'un solvant d'un liquide humide seront envisagés dans ce cadre : une
15 colonne de lavage de gaz (stripping), un sécheur couche mince, des tamis moléculaires, etc.

Par contre, si lors du lavage du gâteau par solvant, la teneur en eau résiduelle après extraction est compatible avec la recristallisation en milieu fondu décrite et si la
20 quantité résiduelle de solvant reste compatible du point de vue chimique (pas d'ouverture du lactide par le solvant) et technique à l'étape ultime (pas de diminution de la teneur en solvant durant le procédé), cette étape de séchage peut être évitée.

25 Pour le lavage du gâteau, le solvant formera idéalement un azéotrope avec l'eau : il sera aisé et rentable d'extraire les dernières traces d'eau et de solvant afin de permettre une exploitation rentable de l'ultime étape de purification.

(d) recristallisation en milieu fondu

Le lactide impur séché obtenu en (c), de composition semblable au produit issu de l'étape (b) à l'exception de la teneur plus faible en eau libre et liée, subira une ultime purification par recristallisation en milieu fondu (un ou plusieurs étages), afin d'obtenir un lactide d'une pureté chimique et stéréospécifique suffisante pour la synthèse du PLA par ouverture de cycle. Une pureté suffisante implique une teneur en un lactide comprise entre 99,0 et 99,9 % et préférablement encore entre 99,5 et 99,9 %, une teneur en méso-LD comprise entre 0 et 0,5 % et préférablement entre 0 et 0,2 %, une teneur en eau comprise entre 0 et 100 ppm et de préférence entre 0 et 50 ppm, ainsi qu'une acidité comprise entre 0 et 10 méq/kg et de préférence entre 0 et 1 méq/kg.

Le lactide impur séché obtenu en (c) est fondu et subit un refroidissement contrôlé pour initier la cristallisation. Les impuretés seront concentrées dans la phase liquide. Après la cristallisation, la phase liquide est éliminée par gravité, laissant des cristaux enrobés d'un film d'impuretés. Afin de l'éliminer, une refonte partielle est opérée. Le liquide ainsi obtenu entraîne le film et est évacué par gravité. L'opération est répétée jusqu'à atteindre la pureté requise. Cette succession d'étapes peut être statique ou dynamique.

La pureté souhaitée atteinte, le contenu du cristallisateur est fondu et récupéré.

Cette étape de purification ultime n'est quantitativement, économiquement et énergétiquement exploitable que par traitement préalable du brut de lactide suivant les 3 étapes ci-dessus. Le produit arrivant à la

recristallisation en milieu fondu sera d'une pureté supérieure à 90 % et préférablement encore supérieure à 95 % pour une exploitation viable du procédé. Une pureté insuffisante accroît considérablement le nombre
5 d'opérations et donc les investissements.

Une teneur en eau libre faible (<800 ppm et préférablement <400 ppm) permet d'éviter une détérioration chimique rapide du lactide, et une chute de productivité et de rendement. L'eau se concentre dans la phase liquide de
10 la première étape et provoque une ouverture prématurée du lactide en raison des cycles de chauffe inhérents à la technologie. Le procédé étant basé sur le recyclage des différentes fractions, la perte engendrée influe alors directement sur le rendement final. La teneur en complexe
15 dans le produit arrivant à la cristallisation en milieu fondu devra être drastiquement réduite : les conditions de cette étape pourraient provoquer un relargage de l'eau provenant du complexe.

Le choix judicieux des paramètres de recristallisation
20 en milieu fondu permet une récupération du méso-LD grâce aux faibles pertes à l'étape (a). Ce produit sert à la synthèse de PLA à cinétique de dégradation contrôlée.

Durant la dernière étape de l'invention, la viscosité des impuretés du produit à purifier influence fortement le
25 coefficient de transfert de masse au cours de la cristallisation et donc directement la forme des cristaux, la vitesse de cristallisation et le rendement. L'ajout, au produit de départ de l'étape (d), d'un solvant permet de diminuer la viscosité. Ce solvant peut être mélangé au
30 produit séché de l'étape (c) lors d'une purification sans solvant ou être le résidu de solvant introduit lors de

l'étape (b) du procédé. Cette teneur peut varier suivant qu'une étape de séchage (c) a été réalisée ou pas.

Ce solvant devra être présent dans des concentrations permettant de maintenir l'exploitation industrielle de notre procédé, à savoir comprises entre 0 et 30 %, 5 préférablement entre 0 et 20 % et plus préférablement entre 0 et 10 %. L'ajout d'une quantité trop importante reviendrait à une recristallisation en solution, nécessitant des cristallisoirs de capacité plus importante, 10 annulant le bénéfice de l'usage d'un solvant. Celui-ci devra être inerte vis-à-vis du lactide et aisément recyclé dans le procédé global de production de PLA : citons par exemple les esters d'acide lactique ou un solvant de l'étape (b).

15 D'autres détails et particularités de l'invention donnés ci-après de façon non limitative à titre d'exemple, décrivent des formes possibles de réalisation.

Exemples

20

Exemple 1

Un échantillon (feed) de brut de lactide (0,696 kg) contenant 83% de L-LD, 8 % de méso-LD, 1,6% de complexe 25 L-LD hydraté (complexe) et une acidité résiduelle de 570 méq/kg est introduit dans un cristallisoir constitué par un tube vertical en inox de 1 m de long et de 30 mm de diamètre. La double enveloppe du tube est alimentée en fluide caloporteur par un groupe de chauffe thermostatisé 30 pour le contrôle des phases de cristallisation, de suage ou de refonte. Ce brut est fondu à 105°C.

Ensuite, la cristallisation est initiée sur la paroi par à une diminution progressive de la température du fluide caloporteur présent dans la double enveloppe. Pour éviter des occlusions et des inclusions au sein des cristaux purs, cette descente en température sera de 2 à 5°C/h. Une partie du brut est cristallisé sur les parois, alors que la partie centrale renferme la phase liquide (drain) contenant la majorité des impuretés.

Une fois le fluide caloporteur amené à 60°C, la phase liquide est extraite par gravité.

Les cristaux sont encore recouverts d'un film d'impuretés que l'étape de suage doit éliminer : la surface du tube va être très progressivement chauffée (de 60 à 98°C) de façon à faire fondre la surface des cristaux de moindre pureté, car leur point de fusion est inférieur à celui du produit pur. Suivant la nature du brut, la fraction de suage récoltée par gravité représente de 5 à 25 % de la charge initiale.

Enfin, le cristallisateur est amené (à 4°C/min) à la fusion du produit (97-102°C) afin de liquéfier l'ensemble récolté par gravité (melt).

Un produit final devant répondre aux spécifications d'un lactide pour synthèse du PLA, subira un deuxième, voire un troisième étage de purification par la même procédure.

Le tableau I montre l'enrichissement des fractions intermédiaires en impuretés ainsi que l'accroissement du rendement massique des fractions récoltées en fonction des étages.

TABLEAU I

	ETAGE 1			ETAGE 2			ETAGE 3		
	FEED	DRAIN	MELT	FEED	DRAIN	MELT	FEED	DRAIN	MELT
L-LD (%)	83	55	97	97	89	99,2	99,2	98,5	99,5
méso-LD (%)	8	23	1,8	1,8	7	0,5	0,5	1	0,3
complexe (%)	1,6	6	0,3	0,3	1,5	0,1	0,1	0,2	0,1
acidité (még/kg)	570	1652	160	160	260	35	35	-	10
eau (ppm)	460	586	230	230	-	140	140	-	50
rendement (%)	100	28	51	100	13	73	100	5	83

Les teneurs en L-LD, méso-LD et complexe sont
 5 déterminées par GC après estérification des composés
 carboxylés. Les acidités sont titrées au methoxyde de
 sodium dans un solvant anhydre avec de la phénolphthaléine
 comme indicateur. Les teneurs en eau ont été déterminées
 par Karl Fisher.

10

Exemple 2

Un échantillon de brut de lactide contenant 77,2% de
 L-LD, 8,6 % de méso-LD, 1,2% de complexe et une acidité
 15 résiduelle de 1.840 még/kg subira une pré-purification,
 avant une purification par recristallisation en milieu
 fondu comme à l'exemple 1.

Aux 2.583 kg de brut à 90°C sont ajoutés 25% en poids
 d'eau froide. Le mélange est rapidement amené à sa

température de cristallisation et y restera 30 min afin de favoriser la nucléation des cristaux. Ensuite, la température est progressivement diminuée jusqu'à 25°C.

Le mélange est ensuite essoré à 1.500 tours/min et
5 1.553 kg de gros cristaux blancs sont récoltés. L'analyse de ce produit avant et après séchage, figure au tableau II.

TABLEAU II

	Avant séchage	Après séchage
L-LD (%)	94,3	85,8
méso-LD (%)	0,7	0,7
complexe (%)	3,5	11,8
eau (ppm)	5000	440

10 La teneur en eau trop importante pour une recristallisation directe en milieu fondu impose le barbotage d'un flux d'azote sec durant 1,5 h au sein du produit à 110°C. Ce traitement réduit la teneur en eau à
15 440 ppm mais augmente la concentration en complexe au détriment du L-LD.

Le produit séché issu de ce traitement subira deux ou trois étages de purification par recristallisation en milieu fondu, suivant l'exemple 1.

Le tableau III montre un accroissement de l'efficacité
20 de la purification en milieu fondu. En effet, avec un feed de moindre pureté, deux étages suffisent pour atteindre la qualité requise. La présence du complexe influe fort négativement le rendement massique des fractions récoltées durant l'étape ultime de purification.

TABLEAU III

	ETAGE 1			ETAGE 2		
	FEED	DRAIN	MELT	FEED	DRAIN	MELT
L-LD (%)	85,8	75,8	99,1	99,1	93,3	99,5
méso-LD (%)	0,7	1,6	0,1	0,1	1,9	0,2
complexe (%)	11,8	17,2	0,6	0,6	3,3	0,1
acidité (méq/kg)	-	-	68	68	260	9,7
eau (ppm)	440	670	220	220	-	58
rendement (%)	100	44	37	100	9	72

Exemple 3

5

Un échantillon de brut de lactide contenant 84,9% de L-LD, 5,5 % de méso-LD, 3,3% de complexe et une acidité résiduelle de 830 méq/kg, subira un traitement selon l'exemple 2, mis à part les phases d'essorage et de séchage
10 adaptées afin de minimiser la formation du complexe.

Aux 2.587 kg de brut à 90°C sont ajoutés 25% en poids d'eau froide. Le mélange est rapidement amené à sa température de cristallisation et y restera durant 30 min. Ensuite la température est diminuée jusqu'à 25°C.

15 Le mélange est ensuite essoré à 2.000 tours/min et 1.786 kg de gros cristaux blancs sont récoltés. Ces cristaux sont séchés sous vide à 45°C, pour extraire l'eau

libre mais également l'eau liée sous forme de complexe. En effet, la disparition du complexe correspond à une augmentation de la teneur en L-LD. L'analyse du produit séché figure au tableau IV.

5

TABLEAU IV

	Avant séchage	Après séchage
L-LD (%)	90,8	97,6
méso-LD (%)	0,9	0,7
complexe (%)	5	1,1
eau (ppm)	3450	370

Le produit séché issu de ce traitement subira des recristallisations en milieu fondu suivant l'exemple 1.

10

Le tableau V montre par comparaison avec l'exemple 2, un accroissement du rendement massique des fractions récoltées dans ce procédé de purification lorsque la teneur en complexe dans le produit de départ est plus faible.

TABLEAU V

	ETAGE 1			ETAGE 2		
	FEED	DRAIN	MELT	FEED	DRAIN	MELT
L-LD (%)	97,6	94,1	99,2	99,2	98,7	99,6
méso-LD (%)	0,7	1,7	0,3	0,3	0,9	0,1
complexe (%)	1,1	3,3	0,3	0,3	0,4	0,1
acidité (méq/kg)	230	491	35	35	190	5.6
eau (ppm)	370	-	125	125	-	37
rendement (%)	100	10	73	100	5	86

Exemple 4

Cet exemple montre l'efficacité de la purification pour des mélanges pauvres en lactide, sous-produits du procédé de purification. Un échantillon de brut de lactide contenant 41,9% de L-LD, 14,3 % de méso-LD et 2,2% de complexe, subira un traitement suivant l'exemple 3.

Aux 1,082 kg de brut à 80°C sont ajoutés 25 % en poids d'eau froide. Le mélange est rapidement amené à sa température de cristallisation et y restera durant 30 min. Ensuite, la température est diminuée jusqu'à 25°C.

Le mélange est ensuite essoré et 0,400 kg de gros cristaux blancs sont récoltés et séchés. L'analyse du produit séché figure au tableau VI.

TABLEAU VI

	Avant séchage	Après séchage
L-LD (%)	91,1	93,2
méso-LD (%)	2,6	2,2
complexe (%)	2,4	0,8
eau (ppm)	4200	800

Le produit séché issu de ce traitement peut être traité par recristallisation en milieu fondu suivant l'exemple 1. Par rapport aux procédés conventionnels de production de PLA avec divers recyclages, notre technique offre l'avantage de recycler le lactide en tant que tel et non plus sous forme de lactate.

REVENDICATIONS

1.-Procédé de purification de l'ester cyclique dimérique d'acide lactique au départ d'un brut de lactide
5 comportant des impuretés, le procédé comprenant les étapes suivantes :

- a) cristallisation extractive et contrôlée du brut de lactide, en milieu aqueux, en contrôlant la géométrie des cristaux formés et en provoquant une ségrégation de phases
10 entre le lactide (phase solide) et les impuretés (phase liquide), favorisant une extraction aqueuse des impuretés;
- b) séparation de la suspension de cristaux obtenue en (a), en une phase liquide pauvre en lactide et chargée des impuretés et en un gâteau humide riche en cristaux de
15 lactide;
- c) séchage du gâteau humide obtenu en (b);
- d) recristallisation en milieu fondu du lactide impur séché obtenu en (c) et récupération du lactide purifié.

2.-Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en
20 ce que le brut de lactide comprend un mélange d'acide lactique et/ou d'ester d'acide lactique et leurs oligomères respectifs, d'eau et/ou d'alcool, ainsi que les différentes formes diastéréoisomères du lactide ou leurs mélanges.

3.-Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en
25 ce que le brut de lactide est obtenu par mélange de fractions issues de procédés de synthèse ou de purification de lactide.

4.-Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le brut de lactide
30 présente une teneur en un diastéréoisomère du lactide comprise entre 30 et 90 % et préféablement comprise entre 40 et 85 %, une teneur en eau comprise entre 0 et 2 % et préféablement comprise entre 0 et 1 %, une teneur en acide

lactique et oligomères d'acide lactique comprise entre 0 et 50 %, et une teneur en méso-lactide et en l'autre diastéréoisomère du lactide comprise entre 0 et 30 %.

5 5.-Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la cristallisation extractive et contrôlée (a) comprend une première phase de germination progressive du lactide, et une seconde phase de croissance des cristaux avec rejet des impuretés en phase aqueuse.

10 6.-Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que la phase de germination progressive est initiée par le maintien du mélange à une température légèrement inférieure à celle de cristallisation du lactide dans le mélange.

15 7.-Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que la phase de croissance avec extraction des impuretés est assurée par une diminution contrôlée de la température du mélange, favorisant la croissance de cristaux de lactide.

20 8.-Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la cristallisation extractive et contrôlée (a) est réalisée à une température comprise entre 100 et 0°C et préférentiellement comprise entre 80 et 10°C.

25 9.-Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape de cristallisation extractive et contrôlée (a) est effectuée sur un mélange dont la teneur en eau ajoutée par rapport au brut de lactide est comprise entre 0 et 40 %, de préférence
30 comprise entre 0 et 30 %.

10.-Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape de cristallisation extractive et contrôlée (a) comprend

l'utilisation d'un réacteur avec agitation, disposant d'une capacité de thermostatisation, et d'un système d'extraction également adapté aux produits pâteux, avec un temps de séjour compris entre 1 et 90 min, de préférence compris
5 entre 1 et 60 min.

11.-Composition de la suspension de cristaux obtenue après l'étape (a) caractérisée en ce qu'elle comporte notamment une teneur en eau comprise entre 1 et 40 % et préféablement comprise entre 1 et 25 %, une teneur en un
10 diastéréoisomère du lactide comprise entre 35 et 90 %, préféablement comprise entre 40 et 90 %, une teneur en acide lactique et oligomères d'acide lactique comprise entre 0 et 10 % et préféablement comprise entre 0 et 5 %, et une teneur en méso-lactide et en l'autre
15 diastéréoisomère du lactide.

12.-Composition suivant la revendication 11, caractérisée en ce que le diastéréoisomère du lactide comprend le lactide proprement dit et un complexe de lactide, qui consiste en une molécule de lactide liée de
20 façon réversible, par pont d'hydrogène, à une molécule d'eau.

13.-Procédé suivant l'une quelconque des revendications de procédé précédentes, caractérisé en ce que l'étape (b) de séparation est une séparation par
25 centrifugation ou autre, qui permet d'atteindre une teneur résiduelle en eau libre dans le gâteau humide comprise entre 0 et 3 %, préféablement comprise entre 0 et 1 %.

14.-Procédé suivant la revendication 13, caractérisé en ce que l'étape de séchage (c) est remplacée par un
30 lavage centrifuge par solvant du gâteau humide riche en cristaux de lactide obtenu à l'étape (b), pour en extraire l'eau.

15.-Composition du gâteau humide obtenu après l'étape (b) caractérisée en ce qu'elle comporte notamment une teneur en eau libre comprise entre 0 et 5 % et préféablement comprise entre 0 et 2 %, une teneur totale en lactide comprise entre 75 et 98 %, préféablement comprise entre 85 et 98 %, une teneur en acide lactique et oligomères d'acide lactique comprise entre 0 et 5 %, préféablement comprise entre 0 et 3 %, et une teneur en méso-lactide et en l'autre diastéréoisomère du lactide.

16.-Composition suivant la revendication 15, caractérisée en ce que la teneur totale en lactide comprenant la teneur en lactide diastéréoisomère souhaité ainsi que la teneur en lactide complexé, est comprise entre 1 et 30 % et préféablement comprise entre 1 et 20 %.

17.-Procédé suivant l'une quelconque des revendications de procédé précédentes, caractérisé en ce que l'étape (c) comprend un séchage qui atteint une teneur résiduelle en eau libre dans le lactide impur séché comprise entre 0 et 800 ppm, préféablement comprise entre 0 et 400 ppm, et une teneur résiduelle en eau liée sous forme de lactide complexe comprise entre 0 et 3 %, préféablement comprise entre 0 et 0,5 %.

18.-Procédé suivant l'une quelconque des revendications de procédé précédentes, caractérisé en ce que le séchage (c) en phase solide du gâteau humide issu de (b) est réalisé sous vide ou sous flux gazeux sec, à une température inférieure à 50°C.

19.-Procédé suivant l'une quelconque des revendications de procédé précédentes, caractérisé en ce que l'étape de séchage (c) en phase liquide comprend la liquéfaction préalable du gâteau humide issu de (b) et un entraînement de l'eau (libre et liée) par un barbotage et/ou balayage d'un flux gazeux sec dans la solution.

20.-Procédé suivant la revendication 19, caractérisé en ce que la température de séchage (c) légèrement supérieure à la température de liquéfaction du lactide humide, est comprise entre 90 et 130°C et préférentiellement comprise entre 95 et 115°C.

21.-Procédé suivant la revendication 18 ou 19, caractérisée en ce que le flux gazeux sec est un gaz inerte ou de l'air et en ce que ce flux gazeux est éventuellement préchauffé.

22.-Procédé suivant l'une quelconque des revendications de procédé précédentes, caractérisé en ce que l'étape (d) comporte une ou plusieurs recristallisations en milieu fondu du lactide impur séché obtenu en (c).

23.-Procédé suivant la revendication 22, caractérisé en ce qu'un réducteur de viscosité est mélangé au lactide impur séché issu de l'étape (c) afin d'augmenter la vitesse de cristallisation, le coefficient de transfert de masse et l'efficacité de la recristallisation en milieu fondu.

24.-Procédé suivant la revendication 23, caractérisé en ce que le réducteur de viscosité est un solvant introduit à l'issue de l'étape de séchage (c), et choisi parmi les cétones, les éthers, les solvants aromatiques ou aliphatiques, les solvants à base de silicone, les solvants halogénés, les alcools et les esters d'acide lactique.

25.-Procédé suivant la revendication 23, caractérisé en ce que le réducteur de viscosité est le solvant résiduel introduit lors de l'étape de séparation centrifuge (b) du procédé, et choisi parmi les cétones, les éthers, les solvants aromatiques ou aliphatiques, les solvants à base de silicone, les solvants halogénés, les alcools et les esters d'acide lactique.

26.-Procédé suivant l'une quelconque des revendications 23 à 25, caractérisé en ce que la teneur en réducteur de viscosité est comprise entre 0 et 30 %, préférablement comprise entre 0 et 20 %.

5 27.-Procédé suivant l'une quelconque des revendications de procédé précédentes, caractérisé en ce que la teneur en lactide à l'issue de l'étape (d) est comprise entre 99,0 et 99,9 %, préférablement comprise entre 99,5 et 99,9 %, la teneur en méso-lactide est
10 comprise entre 0 et 0,5 %, préférablement comprise entre 0 et 0,2 %, la teneur en eau est comprise entre 0 et 100 ppm, préférablement comprise entre 0 et 50 ppm, la teneur acide lactique et oligomères est comprise entre 0 et 10 méq/kg, préférablement comprise entre 0 et 1 méq/kg.

15 28.-Procédé de purification de l'ester cyclique dimérique d'acide glycolique au départ d'un brut de glycolide comportant des impuretés, le procédé comprenant les étapes suivantes :

a) cristallisation extractive et contrôlée du brut de
20 glycolide, en milieu aqueux, en contrôlant la géométrie des cristaux formés et en provoquant une ségrégation de phases entre le glycolide (phase solide) et les impuretés (phase liquide), favorisant une extraction aqueuse des impuretés;

b) séparation de la suspension de cristaux obtenue en (a),
25 en une phase liquide pauvre en glycolide et chargée des impuretés et en un gâteau humide riche en cristaux de glycolide;

c) séchage du gâteau humide obtenu en (b);

d) recristallisation en milieu fondu du glycolide impur
30 séché obtenu en (c) et récupération du glycolide purifié.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/BE 01/00047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D319/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 701 707 A (DU PONT) 26 August 1994 (1994-08-26) the whole document	1-4, 10-12, 28
A	& CA 2 115 472 A 18 August 1994 (1994-08-18) cited in the application. ---	
A	EP 0 657 447 A (MUSASHINO) 14 June 1995 (1995-06-14) the whole document	1-4
A	& US 5 502 215 A 26 March 1996 (1996-03-26) cited in the application -----	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2001

Date of mailing of the international search report

28/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/BE 01/00047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2701707 A	26-08-1994	CA 2115472 A	18-08-1994
		DE 4404838 A	27-10-1994
		JP 2880063 B	05-04-1999
		JP 6256340 A	13-09-1994
EP 657447 A	14-06-1995	JP 7165753 A	27-06-1995
		CN 1112559 A, B	29-11-1995
		DE 69405201 D	02-10-1997
		DE 69405201 T	29-01-1998
		FI 945636 A	09-06-1995
		US 5502215 A	26-03-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Inde internationale No

PCT/BE 01/00047

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D319/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 701 707 A (DU PONT) 26 août 1994 (1994-08-26) le document en entier	1-4, 10-12, 28
A	& CA 2 115 472 A 18 août 1994 (1994-08-18) cité dans la demande ---	
A	EP 0 657 447 A (MUSASHINO) 14 juin 1995 (1995-06-14) le document en entier	1-4
A	& US 5 502 215 A 26 mars 1996 (1996-03-26) cité dans la demande -----	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

S document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 juin 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/06/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Inde internationale No

PCT/BE 01/00047

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2701707 A	26-08-1994	CA 2115472 A	18-08-1994
		DE 4404838 A	27-10-1994
		JP 2880063 B	05-04-1999
		JP 6256340 A	13-09-1994
EP 657447 A	14-06-1995	JP 7165753 A	27-06-1995
		CN 1112559 A,B	29-11-1995
		DE 69405201 D	02-10-1997
		DE 69405201 T	29-01-1998
		FI 945636 A	09-06-1995
		US 5502215 A	26-03-1996